14

Ein Beitrag
zur
Lehre von Melanosarkom.



Inaugural-Dissertation
verfasst und der
hohen medizinischen Fakultät
der
Königl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe
vorgelegt von

Hermann Kuhlmann
aus Niedermarsberg (Westfalen).

WÜRZBURG.
Paul Scheiner's Buchdruckerei (Dominikanergasse 6).
1892.

Referent:

Herr Hofrat Professor Dr. Ritter v. Rindfleisch.

Dem Andenken

seiner teuren Eltern

gewidmet

vom Verfasser.

„Wenn es irgend ein Kapitel in unserer Wissenschaft gibt, das in tiefes Dunkel gehüllt ist, so ist es das der Ätiologie der Geschwülste.“ (*Kohnheim.*) Und in der That ist es bisher scharfsinnigen Forschern noch nicht gelungen, eine gemeinsame Anschauung für die Genese sämmtlicher Geschwülste zu finden, sondern man hat sich mit der Aufstellung geistreicher Theorien und kühner Hypothesen begnügen müssen. Nur für die kleine, aber um so grösseres Interesse bietende Gruppe der melanotischen Geschwülste hat die klinische Erfahrung und Beobachtung, gestützt auf die pathologisch-anatomische Untersuchung eine fast sichere Entstehungsursache feststellen können. In früherer Zeit, wo einerseits die mikroskopische Technik und Untersuchung als in ihrer Entwicklung begriffen noch unvollkommen war und anderseits unter den Autoren selbst in der Klassifizierung und Nomenklatur der melanotischen Geschwülste nur geringe Übereinstimmung herrschte, wurden die meist malignen melanotischen Geschwülste unter der Bezeichnung „Krebs“ beschrieben, während man heute die überwiegende Anzahl derselben ihrer histiologischen Struktur nach zu den Melanosarkomen zählt und nur ausnahmsweise zu den Melanocarcinomen.

Gehen wir zunächst auf die Ätiologie der melanotischen Geschwülste näher ein, so finden wir, dass sich dieselben natürlich am leichtesten dort entwickeln, wo der „physiologische Mutterboden" schon normaler Weise mehr oder weniger Pigment enthält, wo sich schon unter normalen Verhältnissen eine gewisse „Pigmentinfiltration zelliger Elemente" vorfindet, oder dort, wo „pigmentierte pathologische Gewebsbildungen" vorkommen. In dieser Hinsicht sind die angeborenen oder doch in frühester Jugend entstandenen „Mäler und Warzen" als eine der bekanntesten und am häufigsten zur Beobachtung kommenden Entstehungsursachen beschuldigt werden. Da die „Mäler und Warzen" die Hauptrolle bei der Entstehung der melanotischen Geschwülste spielen, so sei erwähnt, dass man zu ihnen die verschiedenartigsten Formen der behaarten und nicht behaarten pigmentierten und pigmentlosen Naevi, die sogenannten Linsen- und Leberflecken, Sommersprossen, Angiome, Muttermäler und die weichen und harten Warzen zählt. In all diesen manigfaltigen Gebilden befinden sich „Zellen, welche Bestandteile angeborener geschwulstartiger Herde sind, welche zum Ausgangspunkte von Sarkombildung" werden, wenn sich die „Zellen und Zellnester", welche Warzen und Mäler immer enthalten, vergrössern und vermehren. (*Ziegler.*) Es pflegen sich dann aus den pigmentierten Warzen und Mälern melanotische, aus den nicht pigmentierten einfache Sarkome zu entwickeln.

Virchow, welcher in seinem bahnbrechenden Werke „die krankhaften Geschwülste" die Sarkome zum Gegenstande einer monographischen Bearbeitung gemacht hat, bezeichnet die kongenitalen Warzen und Mäler ihrer Anlage nach als Sarkome; wenn auch ihre eigent-

liche Entwickelung zu Sarkomen gewöhnlich erst in ein höheres, ja nicht selten in das höchste Lebensalter fallen. Unter diesen kongenitalen Warzen und Mälern hebt er die gefärbten und ungefärbten Fleischwarzen besonders hervor, ja er geht sogar soweit, eine Fleischwarze „genau genommen“ ein unvollständig entwickeltes Sarkom zu nennen, und sie könne kaum, wenn sie frühzeitig eine starke Entwickelung zeige, vom Sarkom unterschieden werden.

Rindfleisch findet in einer überschüssigen Pigmentbildung ein prädisponierendes Moment für Sarkombildung. Diese äussere sich dadurch, dass sie schwarze Warzen hervorbringe, welche direkt eine Entartung zu melanotischen Sarkomen zur Folge haben können. Ferner berichtet er, dass die gefärbten weichen Warzen, Naevus pigmentatus eine alt bekannte „üble Neigung“ besässen, in Sarkome überzugehen, welche jedoch nicht weiss, sondern meist pigmentiert seien.

Nach *Birch-Hirschfeld* nehmen nicht selten aus den weichen Warzen Hautsarkome in ähnlicher Weise ihren Ursprung, wie aus den harten Warzen, aus den Papillomen der Haut Krebs entstehen könne. Nach ihm entwickeln sich aus den pigmentierten weichen Warzen vorzugsweise Pigmentsarkome und nur in selteneren Fällen ungefärbte Sarkome. Aber auch aus einfachen Pigmentflecken können sich Melanosarkome entwickeln.

Klebs sagt, dass aus angeborenen Hautmälern, sowohl den glatten pigmentierten, wie den warzigen, gerne Sarkome hervorgehen, welche meist pigmentiert erscheinen.

König hebt unter den Neubildungen im Gesicht besonders die pigmentierten Sarkome hervor, deren

Entwickelung meist suspect von den pigmentierten oft behaarten Naevi oder von Pigmentmälern ausgehe. Letztere würden bald in Form von Sommersprossen oder Leberflecken, bald in Form von grossen, sich flächenartig ausdehnenden Pigmentablagerungen beobachtet.

Volkmann erklärt das Vorkommen von sarkomatösen, pigmentierten oder nicht pigmentierten Geschwülsten, welche ihren Ursprung in angeborenen oder doch in frühester Jugend entstandenen Warzen und Mälern haben, als eine sehr häufig zur Beobachtung kommende Thatsache.

Pervin entwirft von der Entstehung der melanotischen Geschwülste, speziell den Melanosarkomen ein sehr anschauliches Bild, welches hier kurz erwähnt sei. Nach ihm bilden sich die Melanosarkome entweder auf dem Boden von congenitalen Pigmentnaevi oder sie beginnen mit der Eruption eines isolierten, gewöhnlich dunkel-schwarzbraunen Fleckens, von dessen Basis die melanotische Tumorenbildung ihren Ausgang nimmt, ohne dass man jemals ein prodomales erythemartiges Exanthem beobachtet. Die Affektion nimmt stets mit der Bildung eines einzigen völlig isolierten Tumors ihren Anfang, während die Generalisation der Geschwulstbildung fast ausschliesslich auf dem Boden neu sich entwickelnder Pigmentflecken erfolge.

Aus dem bisher Gesagten kann man wohl mit Recht schliessen, dass die melanotischen Geschwülste meist von den angeborenen oder doch in frühester Jugend entstandenen Mälern und Warzen ausgehen, welche dann fast ausschliesslich in Sarkome übergehen. Die naheliegende Frage, welche sich aufdrängt, warum nicht aus jeder am Körper befindlichen Pigmentano-

malie und Warze eine melanotische Geschwulst entsteht, zumal es sich hier doch unbestritten um eine „gewisse lokale Prädisposition“ handelt, ist wohl dahin zu beantworten, dass noch „andere ätiologische Momente“ einwirken müssen, welche eine sarkomatöse Entwickelung begünstigen. Da die Ätiologie der melanotischen Geschwülste, wie die der anderen grösstenteils dunkel ist, so will ich blos solche Thatsachen erwähnen, welche von grösserer Wichtigkeit sind und dem Urteile über die Entstehung der melanotischen Geschwülste eine festere Stütze zu bieten vermögen. Die Warzen und Mäler haben oft die Eigentümlichkeit, dass sie zu Zeiten „der Sitz gesteigerter Empfindlichkeit werden, welche die Kranken veranlasst, diese Stellen den verschiedenartigsten „Reizen“ auszusetzen, um die bald juckende, bald stechende oder brennende Empfindung abzustumpfen. Die klinische Erfahrung hat nun gezeigt, dass sich nicht selten an diese „Reize“ das Wachstum der Mäler und Warzen und ihr Übergang in melanotische Geschwülste anschliesst. Unter diesen „lokalen Reizen“, welche auf diese Stellen einwirken, seien genannt: Lang andauernder Druck und Reibung von Kleidungsstücken, direkte Verletzung mit scharfen Instrumenten oder Verwundungen durch Kratzen, Ätzen und Verbrennen, der Einfluss anderer Erkrankungen, namentlich akuter Exantheme und Pocken, endlich uns nicht näher bekannte Ursachen, welche man in die Constitution und in allgemeine Ernährungsstörungen setzt. Ausserdem wirken im Gegensatze zum „Trauma“, als einer einmal wirkenden Gewalt und dem genannten chemischen und thermischen Reizen noch chronisch-entzündliche Prozesse ein. So teilt z. B. *Bendz* den Fall mit, dass bei einem

25jährigen Manne durch den Reiz eines kariösen Zahnes an der inneren Fläche der Oberlippe sich eine Exkoriation gebildet hatte, welche nicht heilte und in ein grosses melanotisches Geschwür überging. Er berichtet ferner von einem 36jährigen Manne, welcher seit einem Jahre eine melanotische ulceröse Geschwulst am Fusse trug, welche sich aus einem Geschwür entwickelt hatte, das zuerst vor 3 Jahren aus einem Frostschaden entstanden und dann wiederholt aufgebrochen war. Vergleicht man diese und ähnliche Fälle, von denen die Litteratur noch eine grössere Menge aufweist, so wird man zu der Überzeugung kommen, dass zwischen Reiz- und Geschwulstbildung ein ätiologischer Zusammenhang bestehen muss.

Die Frage nach der Erblichkeit der melanotischen Geschwülste ist noch nicht entschieden und ist es mir auch nicht gelungen, genauere Angaben hierüber in der Litteratur zu finden. Die Heredität scheint nur bei gewissen Naevusformen eine Rolle zu spielen, von denen manche erblich sind. In dieser Hinsicht sind Fälle beobachtet worden, dass, wenn Vater oder Mutter im Besitz eines Naevus oder einer Warze waren, auch das Kind ein Analogon aufzuweisen hatte.. *Virchow* hat z. B. ein erbsengrosses Melanom der Superciliargegend bei einem Manne exstirpiert, welcher bestimmt versicherte, dass seine Mutter an derselben Stelle eine ähnliche schwarze Warze gehabt habe. Doch lässt sich hieraus auf die Erblichkeit der melanotischen Geschwülste kein sicherer Schluss ziehen, wenn auch ein Grund für die Wahrscheinlichkeit vorliegt, da in dem Naevi und Warzen eine Prädisposition vorhanden ist. Überhaupt sind die anamnetischen Angaben der Patienten in diesem Punkte unsicher. Bei den Pferden

hingegen, welche sehr oft von melanotischen Sarkomen befallen werden, ist die Erblichkeit sicher nachgewiesen. Man hat nämlich bei den Pferden die auffällige Beobachtung gemacht, dass gewöhnlich die hellfarbigen Tiere, besonders Schimmel, an dieser Geschwulstbildung erkranken. Ihr Sitz war meist circa anum oder in der Gegend desselben, weshalb sie anfänglich für Hämorrhoidalknoten gehalten wurden. So berichtet *Gollety-Satournelle*, dass ein mit melanotischen Geschwülsten behafteter junger Schimmelhengst diese Krankheit auf alle seine Nachkommen mit weissen Haaren übertrug, während alle, die eine andere Farbe hatten, frei blieben. *Brugnone* erzählt, dass diese Krankheit in einem Gestüte von einem Schimmelhengste auf alle seine Nachkommen, männlichen, wie weiblichen Geschlechtes vererbt habe.

Was nun das primäre Vorkommen der melanotischen Geschwülste betrifft, so finden wir sie entsprechend unserer Ätiologie am häufigsten in der Haut und am Auge. In der Haut entwickeln sie sich meist in unmittelbarer Nähe von Warzen und Pigmentmälern oder diese unterliegen selbst einer melanotischen Degeneration oder treten dort auf, wo schon einmal eine Anhäufung von Pigmentzellen vorhanden ist. Ihre Grösse ist verschieden; sie variiert zwischen der einer Linse nnd der einer Wallnuss; ihre Consistenz ist ursprünglich derb, kann jedoch in Folge sekundärer Degeneration mehr weicher werden. Beim Auge gehen sie meistens von der Chorioidea, der Iris oder vom Fettgewebe der Augenhöhle aus; ihr Auftreten ist sehr schmerzhaft; frühzeitig stellen sich partielle und totale Netzhautablösungen ein und weiterhin entwickelt sich gewöhnlich Glaucom; in ihrem weiteren Wachstume

liegen sie hinter oder neben dem Auge und bedingen deshalb Exophthalmos oder drängen sich neben dem Augapfel hervor. Die inneren Organe werden nur sekundär von der Geschwulstbildung ergriffen und zwar die Leber am häufigsten.

Die Entwicklung und der Verlauf der melanotischen Geschwülste ist sehr charakteristisch. Fast regelmässig beginnen sie als kleine solitäre, tiefbraun schwarze oder schwärzliche Flecken und Knötchen der Haut, welche das Niveau derselben halbkugelig überragen. Meist beginnt eine bis dahin ganz ausser Acht gelassene Warze oder ein wenig beachtetes Pigmentmal unter juckenden Schmerzen sich langsam zu vergrössern; gar bald treten sekundäre Pigmentgeschwülste in der nächsten Umgebung auf und in gar kurzer Zeit werden auch die inneren Organe befallen. *Dietrich* (Langenbeck's Archiv 25) teilt die melanotischen Geschwülste nach ihrem Verlaufe in zwei Gruppen. Die einen wachsen nach dem Auftreten der primären Geschwulst in kürzester Zeit sehr rasch; die benachbarten Lymphdrüsen schwellen an; die Haut und die inneren Organe sind wie mit melanotischen Tumoren übersät und im Verlaufe von wenigen Monaten tritt der Tod ein. Die anderen hingegen wachsen oft sehr lange Zeit; sie können oft viele Jahre lang in einem ruhigen Zustande verharren, d. h. stationär bleiben und brauchen viele Jahre, ehe sie zu grösseren Geschwülsten heranwachsen, während die inneren Organe von jeder melanotischen Geschwulst scheinbar frei geblieben sind.

Die Diagnose der melanotischen Geschwülste ist in exquisiten Fällen leicht und sicher zu stellen, da die bräunliche oder schwärzliche Farbe und das meist

warzige Aussehen eine Verwechselung mit anderen Tumoren kaum gestatten. Ist das Auge der Sitz melanotischer Erkrankung, so wird eine sichere Diagnose sich nur durch wiederholte genaue ophthalmoskopische Untersuchung stellen lassen. Bei Erkrankung innerer Organe ist die Untersuchung von Blut und Urin von grosser Wichtigkeit. Man hat nämlich die auffällige Thatsache beobachtet, dass beim Ergriffensein innerer Organe der Harn schon beim Urinieren eine schwärzliche Farbe hat, oder wenigstens an der Luft und durch Zusatz von Salpeter- oder Chromsäure solche annimmt. *Eiselt* stellte bei einem Falle von Leberkrebs, bei welchem äusserlich eine sichtbare Pigmentierung nicht vorhanden war aus dem Verhalten des Urins die Diagnose auf Pigmentkrebs, welche auch durch die Sektion bestätigt wurde. *Hoppe-Seyler* pflichtet diesen Angaben von *Eiselt* bei und hat gezeigt, dass dieser Harn sehr reich an Indican ist, aber einen spezifischen Farbstoff nicht enthält. Zur Differentialdiagnose, ob Melanosarkom oder Melanocarcinom, sei nur kurz bemerkt, dass die Mehrzahl der Autoren die melanotischen Geschwülste fast ausnahmslos zu den Sarkomen rechnet und die Existenz der Melanocarcinome überhaupt verneint oder nur Mischformen beider annimmt.

Die Prognose der melanotischen Geschwülste ist eine absolut letale. *Hüter* sagt, dass ein, nur mit einem kleinen melanotischen Sarkom an der Haut des Fusses behafteter Mensch rettungslos dem Tode verfallen sei. *Lücke* erklärt die Pigmentgeschwülste für die infektiöseste Geschwulstgruppe. Der prognostische Verlauf wird ferner bestimmt, durch den Sitz, die Grösse der Geschwulst und durch ihre Infektionsfähigkeit. Allgemein bekannt ist auch die Thatsache, dass

der grössere oder geringere Pigmentgehalt sowohl die lokale Bösartigkeit steigert, als auch zu massenhafter Metastasenbildung in inneren Organen und nach chirurgischer Entfernung der einzelnen Knoten zu exquisit ausgesprochener Neigung zu Recidiven disponiert.

Angesichts dieser so üblen Prognose erklärt es sich, dass jede Aussicht auf Heilung schwindet und von einer eigentlichen Therapie kaum die Rede sein kann. Werden die melanotischen Geschwülste rechtzeitig, d. h. so früh wie möglich exstirpiert, so kann es in den allergünstigsten Fällen gelingen, Recidiven möglicherweise vorzubeugen und Metastasenbildung auf längere Zeit hinauszuschieben. Bis jetzt hat man Recidive in der kürzesten Zeit nach 3 Tagen und in der längsten nach 12 Jahren beobachtet. Unter diesen Umständen ist es die Pflicht eines Arztes alle Pigmentmäler und Warzen, namentlich an solchen Stellen, welche Traumen und Reizen allerlei Art leicht ausgesetzt sind, bevor sie zu wachsen beginnen, frühzeitig und mit breiter Zone, möglichst weit im Gesunden zu excidieren. Besitzen die Mäler und Warzen eine so grosse Ausdehnung, dass eine Exstirpation unmöglich ist, so bleibt nichts anderes übrig, als die Individuen ihrem sicheren Schicksale bedingungslos zu überlassen. Zu versuchen wären Stichelungen, Scarificationen oder Cauterisation, um auf solche Weise Mäler und Warzen zur Verödung zu bringen. Die innerliche Darreichung von Arsen ist bisher erfolglos geblieben. *Waldeyer* empfiehlt einer Operation eine Ätzung mit ferrum candens folgen zu lassen, da eine Heilung durch tüchtige Eiterung und Granulationsbildung möglicherweise viel nützlicher sei, als die prima intentio; sie könne wie eine Nachoperation

wirken, indem fremde Elemente ausgestossen würden. Ist es schon zur Metastasenbildung gekommen, so wird die ganze Behandlung lediglich eine rein symptomatische sein müssen, teils um die Kräfte des Kranken zu erhalten, teils um die Beschwerden zu lindern.

Nach diesen Betrachtungen über die Ätiologie der melanotischen Geschwülste und über die bisher beobachteten klinischen Thatsachen, will ich die Beschreibung einer derartigen, aus einer Warze entstandenen melanotischen Geschwulst, welche ich der Güte des Herrn Hofrat Prof. Dr. v. *Rindfleisch* verdanke, folgen lassen. Da ein klinischer und Sektionsbericht mir nicht zur Verfügung steht, so muss ich mich auf die makroskopische und mikroskopische Beschreibung der Geschwulst beschränken.

Makroskopische Beschreibung.

Die Geschwulst, welche von ihrer Unterlage, der Haut, durch eine ringförmige, deutlich ausgeprägte Einschnürung getrennt ist, hat eine halbkugelige Gestalt, deren Höhe und Durchmesser etwa 1,5 cm beträgt. Die Oberfläche zeigt ein rauhes, unebenes, höckeriges Aussehen, welches durch grössere und kleinere halbkugelige Vortreibungen bedingt wird. Diese lassen in die Tiefe gehende Furchen und Einsenkungen zwischen sich, wodurch die Geschwulst wie zerklüftet erscheint, so dass sie sich als ein warzenähnliches Gebilde präsentirt. Der bei weitem grössere Teil der Geschwulst ist an seiner Oberfläche nicht mehr von Haut bedeckt, vielmehr ulceriert. Der proximale Teil der Geschwulst hingegen ist noch von Haut überzogen, welche an einer Seite höher hinaufreicht als an der

andern. Die Geschwulst besitzt ferner eine ziemlich derbe Consistenz und einen manigfaltigen Farbenton, in welchem weiss-graue, bräunlich-gelbe, schwärzliche und rötliche Verfärbungen hervortreten.

Auf einem sapittal angelegten Durchschnitte zeigt die Geschwulst ein buntes Aussehen, hervorgerufen durch die Einlagerung von schwarzen Pigmentzellen, welche sich meist zu runden oder ovalen Haufen gruppiert haben und durch weisse bindegewebige Septa von einander getrennt sind, wodurch die Geschwulst einen alveolären Bau erhält. Die Geschwulst ist nach dem äusseren Anblicke zu urteilen noch nicht in die Tiefe gewachsen; sie scheint von der Cutis auszugehen und keine Verwachsungen mit dem subkutanen Gewebe zu haben; doch lässt sich die Frage, ob die Geschwulst frühzeitig und mit etwaigem Erfolg exstirpiert worden ist, mit Sicherheit erst durch eine genaue mikroskopische Untersuchung entscheiden. Die Geschwulst wurde in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Die mit dem Mikrotom geschnittenen Präparate wurden mit Hämatoxylin behandelt und in Canadabalsam eingelegt.

Mikroskopische Beschreibung.

Betrachtet man ein solches Präparat makroskopisch, so bemerkt man zunächst den verschieden stark und vielgestaltig gezackten Rand desselben, soweit er der Geschwulst entspricht und wird an das warzige Aussehen derselben erinnert, im Gegensatze zur unten angrenzenden normalen Hautebene. Man sieht ferner schwach grau-rötlich gefärbtes Bindegewebe im proximalen Teile der Geschwulst und mehr peripher ge-

lagerte, dunkelblau erscheinende Zellhaufen, in welchen ein bräunliches Pigment sichtbar ist, das teils in einzelnen Haufen zusammen liegt, teils mehr diffus verbreitet zu sein scheint.

Die mikroskopische Untersuchung schon bei schwacher Vergrösserung ergibt, dass sich die Geschwulst nach dem Bindegewebstypus aufbaut. An der Übergangsstelle zwischen Corium und subkutanem Gewebe findet man ein ausgedehntes Bindegewebsknäuel, in welchem in verschiedener Anordnung und nach allen Richtungen sich kreuzende Bindegewebszüge verlaufen. Von hier aus durchziehen bald schmälere, bald breitere bindegewebige Züge die Geschwulst peripherwärts nach allen Richtungen und teilen sie in eine grössere Zahl von Alveolen ein. Im proximalen Teile umschliessen diese bindegewebigen Septa die Zellhaufen vollständig, welche nicht von gleicher Grösse sind und in Bezug auf ihre Form nicht gleichmässig rund, sondern meist oval erscheinen, während in der Peripherie die immer dünner und dünner gewordenen Septa von den wuchernden Zellen durchbrochen worden sind und sich in den Zellhaufen als feine Fäden und Fasern verlieren.

Die Zellen, welche die Alveolen und die bindegewebigen Lücken und Spalten ausfüllen, erscheinen mit dunkelblau gefärbten Kernen, von mehr oder weniger ovaler Gestalt.

Das Protoplasma der Zellen ist meist noch erhalten, fadenförmig und fein granuliert.

Das hell bis tief dunkelbraunschwarze Pigment sieht man, sowohl feinkörnig diffus verteilt, als auch in grösseren Klumpen zusammengedrängt, teils in den Zellhaufen, teils in den Bindegewebszügen eingelagert.

In den unten an die Neubildung angrenzenden Schichten des Coriums und des subkutanen Gewebes sieht man die Geschwulstzellen auch schon eingedrungen. Die in beiden Gewebsschichten liegenden teils runden, teils geschlängelten Gebilde lassen sich als mit Geschwulstzellen gefüllte Lymphgefässe deutlich erkennen, während in der Hauptmasse der Geschwulst sehr wenig Gefässe wahrzunehmen sind. Schweiss- und Talgdrüsen sind vereinzelt auch noch wahrzunehmen.

Die Veränderungen der Epidermis lassen sich schwer nachweisen, da sie zum Teil fehlt, und dort, wo sie vorhanden, nur in kleinen Stücken erhalten ist. In der Gegend des erwähnten Einschnürungsringes und an der Seite, wo sie die Geschwulst zum Teil noch bedeckt, ist sie stark gewuchert und verdickt; ihre Breite ist unregelmässig und sie sieht wie angenagt, zerfetzt und lückenhaft aus. Die Papillen sind mächtig, gegen das Zentrum der Geschwulst hin an dieser Stelle gewuchert. Sie sind nicht blos in ihrer Breite, sondern auch in ihrer Länge stark gewachsen; sie ragen palisadenförmig hervor, als wollten sie das in der Mitte wuchernde Bindegewebe zurückdrängen. Die Papillen sind meist mit Geschwulstzellen gefüllt; doch lassen viele in ihrer Mitte eine Lichtung erkennen.

Betrachten wir noch kurz die uns am meisten interessierenden Teile: Zellen, Pigment und Papillen mit starker Vergrösserung, so bemerken wir, dass die Zellen, welche früher oval erschienen, jetzt als grosse Spindelzellen sichtbar sind, mit grossem Kern und Kernkörperchen. Doch bieten die Zellen in dieser Hinsicht keine konstante Erscheinung, sondern wir sehen sie fast überall in lebhafter Kernteilung begriffen.

Das Pigment ist zum grössten Teil an zellige Elemente gebunden, die scharf und dunkel konturiert, dagegen nicht sämmtlich gleichmässig pigmentiert sind. In den meisten Zellen finden wir nur eine Anhäufung von Pigmentkörnchen, die gewöhnlich um einen zentralen Kern gelagert sind. Auch in den Spindeln und im Protoplasma sehen wir Pigment angehäuft. Die Farbe des Pigmentes ist braun in verschiedener Intensität. Einzelne Zellen haben eine hellbraune Färbung und enthalten nur einige Körnchen dunkleren Pigmentes, während andere ganz dunkel gefärbte Körperchen darstellen, die sich nicht mehr als Zellen erkennen lassen, sondern als solide, ganz aus Pigment bestehende Massen erscheinen. In diesen letzteren Zellen scheint der Kern durch Pigmententartung der Zellen zu Grunde gegangen zu sein. Die Gestalt der pigmentierten Körperchen ist bald länglich, bald breit, manchmal sogar verästelt. An einigen Stellen sieht man das Pigment zu grossen, dunkelen Schollen von unregelmässiger Gestalt dicht zusammen gelagert und für eine Untersuchung nicht zugänglich. Es scheint hier das Pigment selbst neue Pigmentknoten innerhalb desselben gebildet zu haben. Manchmal erblickt man ungefärbte Zellen, gefärbte Zellen und Pigmentkörper, dicht hinter einander liegend, eine schmale Reihe bilden, die in der Breite Blutgefässen gleichkommen.

Die Papillen endlich sind mit grossen ovalen, teils dunkler, teils heller diffus gefärbten Zellen gefüllt. An einzelnen Stellen finden sich pigmentierte Zellen in ihnen eingelagert. In den Papillen liegen unregelmässige schwarze Massen, dicken Strängen ähnlich, wie Gefässe erscheinend und der Peripherie zugehend,

wo sie allmählich dünner und dünner werden und in feinen Endigungen verlaufen. Solche Papillen machen den Eindruck, als wenn das Lymph- und Saftkanalsystem mit einer schwarzen Pigmentmasse ausgespritzt wäre und als ob die peripheren Zellen innerhalb der feinen Ausläufer der Saftkanäle gelegen wären. Andere Papillen bieten ein anderes Bild dar. Das Sarkom ist schon in die Papillen vorgedrungen; sie erscheinen lichter im Zentrum und in einem bindegewebigen Stratum liegen grosse Sarkomzellen. Die umgebende Interpapillarsubstanz ist noch erhalten und meistens intensiver gefärbt.

Nach dem Befunde mag es wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, dass wir ein alveolares Melano-Sarkom mit grossen Spindelzellen vor uns haben, welches aus einer Warze entstanden ist.

Fassen wir die Hauptmomente unseres Befundes zusammen, so ergibt sich, dass die Oberfläche der Geschwulst ulceriert, eine lebhafte Kernteilung überall vorhanden und das Bindegewebe in starker Wucherung begriffen ist, ferner, dass schon Sarkommassen in das Corium und subkutane Gewebe bis an die Grenze des Excisions-Schnittes vorgedrungen sind. Daher kommen wir zu dem Schlusse, dass die Geschwulst schon einen malignen Charakter angenommen hat und die Prognose in diesem Falle für das Individuum in Anbetracht des unzureichenden Exstirpationsschnittes als sehr schlecht zu bezeichnen ist.

Betrachten wir nun zum Schlusse die Bedeutung der Melanosarkome als solche, so drängen sich uns zwei Fragen auf, welche bis in die neueste Zeit des öfteren Gegenstand wissenschaftlicher Forschung und Untersuchung gewesen sind. Die nächste Frage: wo-

her rührt die Disposition zu Sarkombildung, kann man nach der klinischen Erfahrung und Beobachtung dahin beantworten, dass die Pigmentierung selbst ein Grund für Sarkombildung ist. Da wir im ersten Teile unserer Abhandlung gesehen haben, dass die melanotischen Geschwülste primär weitaus am häufigsten von solchen Stellen ausgehen, wo eine Anhäufung von Pigment vorhanden ist, wie dies in der Haut bei den Mälern und Warzen und am Auge in der Chorioidea und Conjunktiva bulbi der Fall ist und dass gewisse Mäler und Warzen zur Melanosenbildung disponieren, so geht man wohl nicht fehl, wenn man annimmt, dass die Pigmentbildung die prädisponierende Ursache für Sarkombildung sei. Hierfür scheint auch die einfache Thatsache zu sprechen, dass die Melanosarkome sich von den „sonst gutartigen Sarkomen" nur durch ihren Pigmentgehalt auszeichnen, welcher sie zu den bösartigsten aller Geschwülste macht und die fernere Beobachtung, dass die Malignität der Melanosarkome von ihrem Pigmentgehalte abhängt.

Dieser Anschauung pflichtet auch *Rindfleisch* bei, welcher als Motiv zur Geschwulstbildung die „Irritation der Zelle durch die Pigmentablagerung" annimmt. Er beobachtete nämlich bei einer zur Pigmententartung übergehenden Geschwulst, dass das Pigment einer Zelle zur Kugel geballt erschien und der Kern derselben in Teilung begriffen war, so dass er den Eindruck gewann, als ob der Kern mit einem unveränderten Protoplasmarest durch das Wachstum und die Ablösung der Pigmentmasse entlastet wäre und nun zu wachsen anfinge.

Auch nach *Ackermann* spielen die Pigmentzellen, welche man in der äusseren Haut und bei der primären

Entwickelung der melanotischen Geschwülste an den besonders intensiv pigmentierten Teilen derselben vorfindet, bei der Genese der Melanosarkome die Hauptrolle.

Aber nicht allein für die primären Herde der melanotischen Geschwülste, sondern insbesondere für die sekundären macht *Virchow* die „disseminierenden Pigmentzellen“ verantwortlich. Er hält sie nicht für die Ausgangspunkte der Neubildungen selbst, nicht für die wirklichen Matrices, sondern nur für die Erreger, welche das Gewebe der sekundär erkrankten Stellen zur Neubildung anreizen.

Doch handelt es sich bei den melanotischen Geschwülsten nicht bloss um eine lokale Erkrankung, welche ihre Ursache in der Pigmentirung hat, sondern man ist auch berechtigt eine mehr konstitutionelle anzunehmen. Hierfür scheinen besonders die Beobachtungen zu sprechen, welche man bei den Tieren und zwar hauptsächlich bei den Pferden gemacht hat. Die Melanose kommt fast ausschliesslich bei den Schimmeln vor, welche gewöhnlich nicht von Geburt an hell sind. Bekanntlich gehören die weiss geborenen Pferde zu den grössten Seltenheiten und kommen nur in einzelnen Gestüten vor, wo sie sorgsam gezüchtet werden. Unsere Schimmel waren bei ihrer Geburt fuchsfarbig, braun oder schwarz und erhielten erst mit 6—10 Wochen eine hellere Farbe. Da gerade diese Pferde zu Melanose besonders disponieren, so dass *Trousseau* und *Leblanc* behaupten, alle weissen und grauen Pferde hätten wenigstens melanomische Achsel- und Leistendrüsen, so lag es nahe den Verlust des Haarpigmentes und die Entstehung der melanotischen Geschwülste in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Eine Be-

stätigung erhält diese Thatsache noch dadurch, dass man bei diesen Tieren eine eigentümlich wellige krause Beschaffenheit der Haare in Schwanz und Mähne bemerkt hat. Sie waren trocken, rauh, brüchig und leicht ausreissbar. Auch beim Menschen hat man analoge Erscheinungen beobachtet. Die melanotischen Geschwülste entstehen meist in vorgerücktem Lebensalter, wo die Haare weiss zu werden anfangen; diese Thatsache weist daher auf einen Zusammenhang zwischen den Pigmentverlust und die Entstehung von melanotischen Geschwülsten hin. So führt *Virchow* folgenden von *Fergusson* genau beobachteten Fall an.

Ein 45jähriger Mann wurde wegen einer kongenitalen Telangiektasie am Nabel operiert. Kurz darauf entwickelte sich an der Narbe eine melanotische Geschwulst, die wiederum entfernt wurde. Hierauf entstand in der Leistengegend ein Melanom, welches ebenfalls operiert wurde, worauf an beiden Narben und im Bauch neue Knotenbildung mit tötlichem Ausgange erfolgte. Auffallend war, dass die Haare des Patienten innerhalb eines Jahres an verschiedenen Stellen weiss wurden. Auch *Langenbeck* behauptet, bei der Entstehung einer melanotischen Geschwulst das Erblassen eines Naevus beobachtet zu haben.

Die zweite noch bis in die Gegenwart brennende Frage, die der Pigmentbildung, erübrigt mir noch zu erörtern. Was nun zunächst die Farbe des Pigmentes der melanotischen Geschwülste betrifft, so ist sie im allgemeinen dunkelbraun, oft auch schmutzig braun, im wesentlichen also identisch mit der Farbe des normalen Pigmentes. Charakteristisch für das Pigment der melanotischen Geschwülste ist, dass es ausschliesslich intracellulär liegt, soferne nicht eine Degeneration

des Gewebes stattgefunden hat. Da nun die Zellen die Träger des Farbstoffes sind, so entsteht die Frage, wie kommen sie zu demselben, bilden sie ihn selbst, oder nehmen sie ihn irgendwo anders her? In dieser Frage standen sich bisher zwei Theorien, eine hämatogene und ein autochthone gegenüber. Für die Abstammung des Pigmentes aus dem Blute machte ein Teil der Autoren geltend: das wiederholte Auffinden von roten Blutkörperchen innerhalb der Geschwulstzellen, das häufige Vorkommen von Hämorrhagien in diesen Geschwülsten, ferner die grosse Ähnlichkeit des Pigmentes in Form und Grösse mit den normalen roten Blutkörperchen, indem das Pigment durch direkte Umwandlung derselben in Pigmentkörner innerhalb der Sarkomzellen entstehe; endlich die stete Anordnung der pigmentführenden Zellen nach dem Verlaufe der Blutgefässe und das Vorangehen einer Neubildung von Gefässen vor dem Auftreten von grossen Geschwulstzellen. Andererseits nimmt man eine Anschoppung des Blutes in den Capillaren und später in den Arterien und Venen an, der Gerinnung des Blutes infolge von Stagnation folge eine Ausfällung des Farbstoffes und eine Condensierung desselben in den Sarkomzellen.

Rindfleisch glaubt in der Frage des Pigmentes der melanotischen Geschwülste eine mehr krankhafte Disposition des Blutes, eine primäre melanotische Dyscrasie annehmen zu müssen. Er hält das Pigment für ein Derivat des Blutfarbstoffes, für metamorphosiertes Hämoglobin. Er nimmt „einen abnormen Gehalt des Blutes an einem diffusibeln Farbstoff an, welcher von den Endothelien der Capillargefässe aufgenommen und zu schwarzen Pigmentkörnern verdichtet wird. Ist die Ablagerung bis zu einem gewissen Grade vor-

geschritten, so beginnen die betroffenen Endothelien sich zu teilen und sarkomatöse Geschwülste zu bilden.“ Dass aber dieser Blutfarbstoff durch den prämaturen Zerfall roter Blutkörperchen in das Blut gelangt, hält genannter Autor für wahrscheinlich, nicht für sicher.

Obwohl nun eine Anzahl gravierender Momente für die Entstehung des Pigmentes aus dem Blute sprechen, so lässt diese hämatogene Theorie doch noch manches Rätsel ungelöst, namentlich die Frage, warum das Pigment, welches in Blut-Extravasaten gebildet wird, im Farbentone so wesentlich von dem in den Geschwülsten gebildeten abweicht, ferner die Frage nach der Beziehung zwischen den Blutgefässen und der Pigmentbildung. Man wandte sich deshalb der chemischen Untersuchung des Geschwulstpigmentes zu, um mit Hülfe der chemischen Analyse den gewünschten Aufschluss zu erhalten. Und in der That ist es in vielen Fällen gelungen an dem melanotischen Pigmente eine deutliche Eisenreaktion, welche für seine Beziehung zum Blute spricht, nachzuweisen; andere Fälle hingegen haben eine Eisenreaktion nicht ergeben; denn man hat auch ein eisenfreies Hämotin dargestellt. In neuerer Zeit haben besonders zwei eingehende Untersuchungen über das Pigment der melanotischen Geschwülste stattgefunden, welche grosses Interesse hervorgerufen haben und dies um so mehr, als die erste Untersuchung von *Berdez* und *Nenki* jede Beziehung zum Blute in Abrede stellt. Diese beiden Forscher fanden in den melanotischen Geschwülsten einen Farbstoff „Phymatorhusin“, welcher sich vollständig frei von Eisen darstellen lässt, dagegen einen hohen Schwefelgehalt fast 10% zeigt. Durch diesen Befund wiesen sie die Entstehungsweise des melanotischen Pigmentes

durch Umbildung des Blutfarbstoffes zurück und lassen dasselbe durch eine eigentümliche Condensation aus dem Körpereiweiss entstehen. Im Gegensatze zu diesen beiden Forschern lieferte *Mörner* mit Hülfe der Spektralanalyse, wohl der feinsten und in chemischer Beziehung wohlbegründeten Untersuchung den Nachweiss, dass das Pigment der melanotischen Geschwülste in Beziehung zum Hämoglobin stehe, wie dies auch bei den morphologischen Untersuchungen als wahrscheinlich angenommen wird.

Wenn auch diese chemischen Untersuchungen in die Lehre der Pigmentbildung keine vollständige Klarheit gebracht haben, so haben sie doch eine fast vollkommene Übereinstimmung in den chemischen Eigenschaften mit dem Augenpigmente, dem sogenannten Melanin dargethan und auch die Elementaranalyse hat die Verwandschaft beider klar gestellt. Die Verwandschaft beider Pigmente tritt aber anatomisch und pathologisch dadurch noch um so klarer hervor, als man nachgewiesen hat, dass die Pigmentzellen der melanotischen Geschwülste mit den gefärbten Zellen der Membrana choriocapillaris, der Conjunktiva bulbi und der Cutis die grösste Ähnlichkeit haben, namentlich da die Primärgeschwülste sich am häufigsten in diesen Geweben entwickeln. Da man nun annimmt, dass die normalen Pigmentzellen ihr Pigment selbständig und nicht aus extravasierten Blutkörperchen bilden, in ähnlicher Weise, wie das Hämoglobin in den ersten embryonalen Blutzellen, das Chlorophyll in den Pflanzenzellen infolge einer spezifischen Thätigkeit des Zellprotoplasmas gebildet wird, so hat man auch den Sarkomzellen die gleiche Fähigkeit zugeschrieben, durch eine metabolische Thätigkeit aus nicht näher bestimm-

ten ungefärbten Substanzen Pigment zu erzeugen. Diese Theorie von der antochthonen Pigmentbildung, welche man der hämatogenen gegenüber gestellt hat, besitzt grössere Wahrscheinlichkeit, zumal eine so innige Beziehung zwischen normalen und pathologischen Pigmente besteht. Aber auch trotz dieser aktiven Zellthätigkeit wird man doch einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Pigment und Blut annehmen müssen, da man beobachtet hat, dass die physiologischen wie pathologischen Pigmentzellen den Gefässbahnen sehr nahe liegen und dass diese pigmentbildenden Zellen direkt oder indirekt vom Blutstrom ernährt werden müssen. Ist doch die Chorioidea eigentlich nur eine Gefässmembran und die Zellen der Cutis liegen so in der Nähe der Capillarschlingen, dass sie aus dem Blute Nahrung beziehen können. So sitzen auch bei den Amphibien an den Scheiden der Blutgefässe besonders der Arterien regelmässig Pigmentzellen, welche eine eigentümliche verästelte, netzförmige Gestalt haben. Da man bei entzündlicher Reizung ihren Eintritt ins Blut gesehen hat, so glaubt man, dass sie mit der Blutbahn in innigem Zusammenhange stehen und zu gewissen Zeiten ihre Ausläufer ins Blut direkt eintauchen.

Eine sehr interssante Beobachtung hat in dieser Beziehung *Rouget* unter dem Mikroskope gemacht. Am Schwanze der Batrachierlarve sah er rote Blutkörperchen austreten, welche von Wanderzellen aufgenommen wurden, woraus er den Schluss zieht, dass sich diese hämatophagen Zellen in Pigmentzellen umwandeln.

Wenn ich nun die Resultate meiner Untersuchung mit den oben besprochenen Erörterungen vergleiche,

so darf ich behaupten, dass auch im vorliegenden Falle das Pigment die Ursache für die Geschwulstbildung ist. Denn da die wahren, noch unveränderten Pigmentzellen, wie die entarteten Pigment in ihren Zellen führen, so kann man sagen, dass die Sarkomzellen von den Pigmentzellen abstammen. Für die Pigmentbildung lassen sich, da das Pigment durch die wuchernden Sarkomzellen gegen die Cutis und zur Seite gedrängt ist, und die Geschwulstbildung mehr in den Vordergrund tritt, sichere Schlüsse nach der einen oder andern Richtung hin nicht ziehen. Jedenfalls muss man eine Beziehung zum Blute in irgend einer Form annehmen. Im übrigen bietet das Sarkomgewebe grosse Ähnlichkeit mit dem Granulationsgewebe, welche beide von stabilen Bindegewebszellen ausgehen.

Zum Schlusse erübrigt mir noch die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Hofrat Professor Dr. Ritter v. Rindfleisch für die gütige Überweisung dieser Arbeit, sowie für die Übernahme des Referates meinen besten Dank auszusprechen.



Literatur.

Virchow, Die krankhaften Geschwülste.
„ Archiv, Bd. 49, 58, 63 103 und 106.
Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre, 1886.
„ Die Elemente der Pathologie, 1883.
Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 1886/87.
Klebs, Handbuch der pathologischen Anatomie, 1876.
König, Lehrbuch der speziellen Chirurgie, B. I.
Volkmann R., Sammlung klinischer Vorträge 233 – 234 u. 334 – 335.
Léon Perrin, De la Sarcomatose cutanée.
Ziegler, Lehrbuch der allgemeinen und speziellen pathologischen Anatomie, 1889/90.
Eulenburg, Realencyklopädie der gesamten Heilkunde.
v. Recklinghausen, Deutsche Chirurgie, 2. und 3. Lieferung.
v. Langenbeck's Archiv, Bd. 35.
Ehrmann, Vierteljahresschrift für Derm. u. Syph.
Rouget, Sitzber. der Würzburg. phys.-med. Ges., 1856.